

胎儿结构性心脏病宫内介入治疗：“为”与“不为”的有限证据

孙路明

(同济大学附属第一妇婴保健院 胎儿医学科,上海 201204)

【中图分类号】 R714.43+1

【文献标识码】 A



孙路明,医学博士,主任医师,同济大学医学院博士生导师,现任上海市第一妇婴保健院胎儿医学科主任。国际妇产联盟母婴健康安全委员会委员,国家卫健委产前诊断专家组成员,国家卫健委遗传咨询能力建设专家委员会委员,国家卫健委出生缺陷防控咨询组副组长,中华围产协会胎儿医学学组委员兼秘书,中华母胎医学研究院副院长,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会常务委员、出生缺陷咨询学组副组长,中国妇幼保健协会母胎医学分会副主任委员,中国优生优育协会理事及畸形早期干预专业委员会副主任委员,中国医师协会医学遗传分会委员,妇幼健康研究会母胎医学专业委员会常务委员,长三角罕见病实验诊断协作中心专家委员会委员,上海市产前诊断技术专家委员会副主任委员、遗传咨询专家委员会委员,上海市医学会遗传学专科分会第五届委员会委员,上海市医学会罕见病专科分会第三届委员会委员,上海市医学会围产医学专科分会第九届委员会委员,上海市优生优育科学协会第六届理事会理事,《母胎医学杂志(英文)》副总编辑,《中国产前诊断杂志》编辑部主任,《中华医学遗传学杂志》第七届编辑委员会委员。

先天性心脏病是最常见的先天缺陷,亚洲先心的发生率约 9.3%。基于产前影像学 and 遗传学评估体系建立的先心病一体化诊疗模式,通过系统风险分层管理有效降低严重出生缺陷发生、避免因延误诊治相关的不良预后,也避免了轻症患者家庭因恐慌所致的无谓引产。目前针对胎儿结构性心脏病,已存在的可供孕妇及家属选择的方案包括:①优生选择和伦理基础上提供终止妊娠;②充分评估及预后咨询基础上期待至出生后干预。

近年来产前影像学技术的快速发展,更促进了本领域对结构性先心病宫内自然史的认识,并据此

发展为以介入为基础的宫内干预技术。当前胎儿结构性心脏病宫内介入治疗的疾病类型包括:严重主动脉瓣狭窄伴左心发育不良综合征(aortic stenosis with hypoplastic left heart syndrome, AS/HLHS)、肺动脉瓣闭锁伴完整室间隔(pulmonary atresia with intact ventricular septum, PA/IVS)、左心发育不良综合征(hypoplastic left heart syndrome, HLHS)伴完整房间隔(intact atrial septum, IAS)或限制性房间隔缺损(restrictive atrial septum, IAS/RAS)。其理论基础在于:严重心内瓣膜发育异常导致循环受限,相关心室继发性进行性发育不良;孕中期使用介入手段针对合适病例干预,能有效延缓心室恶化,增加双心室修复机会。鉴于手术风险较高,选择能真正获益的案例至关重要,目前宫内干预的

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.02.001

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2704700);上海市科委科技创新行动计划项目(21Y11907500)

手术适应证掌握尚存争议。本文拟对上述疾病类型及手术适应证掌握等展开述评。

1 严重主动脉瓣狭窄伴左心发育不良综合征(AS/HLHS)

1.1 宫内自然史 患儿在中孕期仅表现为主动脉瓣的狭窄。但随孕周进展,左心压力不断上升,心室内血流量减少,继发心肌纤维化或左心发育停滞,最终导致左心发育不良。如不干预其 1 年生存率仅 64%~74%,即便经复杂外科手术单心室修复,生存质量亦不满意^[1]。胎儿主动脉瓣球囊成形术(fetal aortic valvuloplasty, FAV)即经皮穿刺引导入胎儿左心室,于主动脉瓣处放置球囊扩张瓣口,以降低左心负荷、增加左心血流量,从而阻断病理性左心重塑及纤维化。

1.2 FAV 适宜人群及不适宜人群 按照胎儿超声心动图对胎儿左心室发育情况的评估,对胎儿病情进行分类:

1) 相对轻症:患儿左心室发育可,胎儿宫内状况稳定,不建议宫内手术,建议严密随访至出生后干预;

2) 极重症:即便施行 FAV 仍无法双心室修复者,不建议宫内手术。具体指标包括:①左心发育不良(舒张末期容积或长轴 $Z_s < -2$);②二尖瓣发育不良($Z_s < -2$);③左心压力低下,预估左室压力 $< 30\text{mmHg}$ 。

3) 相对重症:是适合宫内干预的类型,即有望通过 FAV 扭转疾病发展、避免单心室修补。具体指标包括:①继发 HLHS 风险极高:中度及以上左心收缩功能不良、主动脉弓反流、卵圆孔血流改变(双向/左向右分流)、二尖瓣单峰等;②估计 FAV 术后可实现双心室修补:左心压力 $> 46\text{mmHg}$ 、升主动脉 Z_s 较大、舒张期功能正常(二尖瓣流入时间较长)等^[2]。

1.3 手术风险及围产儿结局 FAV 的干预孕周介于孕 20~26 周之间。即在超声引导下使用 18G 或 19G 穿刺针进入左室流出道,以导丝经主动脉瓣入升主动脉,再沿导丝送入球囊,确定球囊中央部跨过瓣环后加压扩张球囊,CFM 下主动脉跨瓣射流明显增多是手术成功的标志。

手术风险方面,根据波士顿儿童医院的报告(累计 136 例 AS/HLHS 病例):FAV 手术成功率平均为 82%(20 世纪九十年代为 73%,2009 年达 94%),并发症包括心动过缓(52%)、心包积血

(20%)、胎儿死亡(20 世纪九十年代为 9.8%,2009 年为 6%)等。围产儿结局方面,FAV 活产率 65%、早产率(< 37 周)16%、新生儿死亡率 16%。AS/HLHS 存活患儿中实现双心室修复者 41%,其中经 FAV 成功者实现双心室修复者为 48%^[3]。纳入 18 家机构的北美国际胎儿心脏介入注册队列(International Fetal Cardiac Intervention Registry, IFCIR)亦报道了 108 例 FAV 案例,其手术成功率 83%,胎儿死亡率 17%^[4]。FAV 手术的成功率和胎儿宫内死亡率与手术经验有关,术者经验累积有助于胎儿预后改善。

由于主动脉瓣/二尖瓣/主动脉弓病变、心内膜纤维化等,出生后大多数患儿仍需进一步经介入或开胸手术治疗。FAV 后双心室修复患儿中,约 50%需出生后介入治疗,约 80%保留了左心收缩功能;虽然短期存活率高于单心室修复患儿,但患儿左心舒张功能不良、顺应性差等较常见,需长期监测左房功能及肺动脉压力,其远期结局仍需随访。值得注意的是,波士顿队列中经 FAV 失败的患儿仍有 16%实现了双心室修复^[5],这意味着手术适宜人群的评估仍有改进空间。

母体并发症尚无报道。

2 肺动脉瓣闭锁伴完整室间隔(PA/IVS)

2.1 宫内自然史 患儿在中孕期仅表现为肺动脉瓣重度狭窄/闭锁,但随孕周进展右心后负荷增加,右室肥厚及顺应性下降,继发三尖瓣、右心发育停滞,导致右心发育不良。PA/IVS 的出生后结局存在较大差异,如选择期待其 1 年存活率 65%~92%,10 年存活率 43%~76%;双心室修复率 32%~63%。远期预后方面,实现双心室修复术后可继发亚右室发育不良,单心室修复后会继发左室功能受损。

与 FAV 相似,胎儿肺动脉瓣球囊成形术(fetal pulmonary valvuloplasty, FPV)通过扩张肺动脉瓣口降低右心负荷、增加右心血流量,维持右室功能,为出生后双心室修复创造机会。

2.2 FPV 适宜人群及不适宜人群 目前国际上采用的标准包括 Roman 标准^[6]、Boston 标准^[9]和 Montes 标准^[10]等(详见表 1)。根据 Roman 标准,胎儿(胎龄 < 31 周)如满足三项则预测单心室结局的敏感性 100%、特异性 75%。根据 Montes 标准,如满足 4 项标准则单心室结局的预测敏感性和特异

性均达100%；如满足3项则敏感性100%，特异性98%。根据Boston标准，当三尖瓣环Z值<-3时则单心室结局的敏感性100%，特异性83%。目前

本中心胎儿心脏介入手术均为FPV。鉴于右室测量主观性较强，本中心主要结合Boston标准和Montes标准选择适宜人群。

表1 FPV手术适宜人群的评估标准

作者团队	超声指标	结局预测
Roman ^[6]	三尖瓣/二尖瓣内径比值<0.7 右室/左室长径比值<0.6 三尖瓣流入时间<心脏周期比值<31.5% 右室窦状隙开放	胎龄<31周的胎儿若在上述四项指标中满足三项时，预测其出生后无法完成双心室修复结局的诊断敏感度100%，特异度75%。
Boston ^[9]	三尖瓣环Z值<-2(也提议可采用-2.5~-4) 可探及右室腔 三尖瓣瓣环/二尖瓣瓣环比值≤0.83	当三尖瓣环Z值<-3时，预测其出生后无法完成双心室修复结局的诊断敏感度100%，特异度83%。
Montes ^[10]	右心室长径/左心室长径比值≤0.64 肺动脉瓣环/主动脉瓣环内径比值≤0.75 三尖瓣流入时间/心动周期<36.5%	满足四项，对于预测出生后单心室结局诊断的敏感度和特异度均100%； 满足三项，敏感度100%，特异度98%。

由于亚裔中肺动脉瓣闭锁(pulmonary atresia, PA)或重度肺动脉瓣狭窄(critical pulmonary stenosis, CPS)的发生率远远高于主动脉瓣狭窄，且族裔差异可能影响参考数据的准确性，目前何怡华教授团队正致力于构建中国人群参考数值，以期改善适应证选择。

2.3 手术风险及围产儿结局 FPV的手术过程与FAV近似。但FPV更具挑战性，由于肺动脉瓣下的右室流出道呈狭窄短小弯曲的几何形态，故穿刺难度相对增加。

手术风险方面，根据IFCIR注册队列报道，在总计30例CPS/PA胎儿中，16例接受FPV干预，手术成功11例(11/16, 68.8%)；FPV的并发症包括心动过缓7例(7/16, 44%)、心包积血9例(9/16, 56%)、球囊破裂1例(1/16, 6.3%)。胎儿死亡率与FAV相当。围产儿结局方面，FPV活产率63.6%，早产率(<37周)42.8%。FPV成功组实现双心室修复者达70%(5/7)，而FPV失败者或未行宫内干预的案例中实现双心室修复者达40%(4/10)^[7]。Tulzer团队报道了25例病例，其中23例尝试FPV，手术成功21例(91.3%)，实现双心室修复者71%(15/21)；2例未宫内干预者均在出生后实现双心室修复100%(2/2)^[8]。Tworetzky团队报道了10例尝试FPV的病例，其中手术成功6例(60%)，实现双心室修复者83%(5/6)；4例失败案例出生后均未能实现双心室修复0%(0/4)^[9]。

本中心于2018年完成首例FPV手术以来，至今总计完成FPV手术4例，出生后均实现双心室修复。但同期亦有5例达到Boston和Montes标准而

经咨询未做宫内干预的案例亦实现双心室修复。这也提示FPV手术指征的确立尚有待商榷。目前迫切需要多中心大样本研究以支持手术适应证的确立、近远期结局的随访，以指导临床处置。

3 HLHS伴完整房间隔或限制性房间隔缺损(IAS/RAS)

3.1 宫内自然史 左心发育不良合并卵圆孔血流受限时，胎儿期肺静脉呈高压状态，出生后由于肺循环血容量急骤增加，可致新生儿缺氧、紫绀甚至死亡。出生早期如不做干预死亡率极高；但即便出生后立即手术，预后仍不佳。完整型房间隔患儿的总体存活率不到30%。

胎儿房间隔造口术(fetal atrial septal stent, FAS)旨在打通房间隔以缓解肺静脉高压，避免新生儿发生严重缺氧，以降低不良预后。

3.2 FAS适宜人群及不适宜人群 HLHS伴IAS/RAS是提供FAS的适宜人群，其胎儿超声心动图特征包括：①IAS或RAS≤1mm；②左心房和肺静脉扩张；③彩色多普勒收缩期肺静脉血流呈双向，且逆流为主；④肺静脉正、反向血流速度与时间积分比<2.7:5)肺静脉舒张早期见微小血流或未探及前向血流。其中肺静脉流动模式异常及肺静脉扩张表现，对疾病严重程度和出生后立即干预的预测价值较高；上述第四条标准对产后即刻心房减压的预测敏感性89%、特异性97%。但如为厚壁型房间隔或肺静脉显著扩张者则宫内干预的价值不大。

目前FAS的适应证仍待更多研究明确。

3.3 FAS手术风险及围产儿结局 FAS的手术过

程即在宫内打通胎儿房间隔并放置支架,以快速有效改善胎儿血流动力学。

IFCIR 队列共计报道 47 例接受 FAS 的案例,手术成功率 77%,宫内死亡率 13%。一项单中心研究显示,21 例接受 FAS 的案例中,13 例(62%)虽然术后即刻房间隔造口直径 ≥ 2.5 mm,但随孕周增大造口逐渐缩小。基于有限数据,与未宫内干预者相比,FAS 新生儿出院存活率并未发现显著差异(44%与 33%)^[8]。

目前该项技术仍处于临床试验阶段。

4 中国实践及展望

2016 年 9 月,广东省人民医院与国外专家合作为 1 例孕 28 周合并 PA/IVS 的胎儿施行国内首例 FPV 手术。2018 年 6 月,上海市第一妇婴保健院胎儿医学科、上海交通大学附属上海儿童医学中心与复旦大学附属儿科医院合作为 1 例孕 29 周 CPS 伴 HRHS 胎儿成功实施 FPV,实现由国内医生团队独立完成 FCI 手术的突破^[11]。2018 年 7 月,上海交通大学附属新华医院独立完成亚洲首例单中心 FAV 手术。同年 8 月,青岛市妇女儿童医院也独立完成 1 例孕 26 周 PA/IVS 胎儿 FPV 治疗,实现了国内 FCI 治疗最小孕周的突破。基于上述实践,2019 年中华医学会儿科学会心血管学组出台了《胎儿结构性心脏病介入治疗专家指导意见》^[12]。

目前关于 FCI 的讨论围绕“为”或“不为”展开。“为”的理由在于:FCI 可阻止病情进展,短期内增加活产率,且绝大多数可实现双心室或一室半修复;也避免胎儿因严重心脏问题宫内死亡的风险。“不为”的原因是基于 FCI 较高的手术并发症,及部分病例不干预仍可实现双心室或一室半修复的事实;此外,胎儿遗传性疾病的排查阳性也是“不为”的重要原因之一。找到最适合 FCI 的病人,即那些不干预单心室修复风险高、而经 FCI 有望实现双心室修复的胎儿,仍是未来临床研究的热点。本中心联合上海儿童医学中心、复旦大学附属儿科医院已正式加入 IFCIR 的临床研究;期待通过世界范围内的多中心合作,积累更多病例数据,通过与既往传统治疗方式进行病例对照研究,为日后建立 FCI 手术适应证和规范手术方式提供循证学依据。

总之,FCI 技术虽然存在一定技术难度与风险,但可能提供了一种改变疾病远期预后的治疗方式。但目前对于手术适应证、时机以及其对于远期结局的影响目前尚缺乏循证学依据;应充分尊重孕妇家

属的知情选择,谨慎平衡手术可能获益与手术风险。

参考文献

- [1] OHYE RG, SLEEPER LA, MAHONY L, et al. Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions[J]. *N Engl J Med*, 2010;362(21):1980-1992.
- [2] FRIEDMAN KG, TWORETZKY W. Fetal cardiac interventions: Where do we stand[J]? *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(2):121-128.
- [3] MCELHINNEY DB, MARSHALL AC, WILKINS-HAUG LE, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome[J]. *Circulation*, 2009, 120(15):1482-1490.
- [4] PATEL ND, NAGEOTTE S, ING FF, et al. Procedural, pregnancy, and short-term outcomes after fetal aortic valvuloplasty[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(3):626-632.
- [5] FRIEDMAN KG, SLEEPER LA, FREUD LR, et al. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(2):212-220.
- [6] ROMAN KS, FOURON JC, NII M, et al. Determinants of outcome in fetal pulmonary valve stenosis or atresia with intact ventricular septum[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(5):699-703.
- [7] TULZER A, ARZT W, GITTER R, et al. Immediate effects and outcome of in-utero pulmonary valvuloplasty in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum or critical pulmonary stenosis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(2):230-237.
- [8] HOGAN WJ, GRINENCO S, ARMSTRONG A, et al. Fetal Cardiac Intervention for Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum: International Fetal Cardiac Intervention Registry[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2020, 1-9.
- [9] TWORETZKY W, MCELHINNEY DB, MARX GR, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes [J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e510-518.
- [10] GOMEZ-MONTES E, HERRAIZ I, MENDOZA A, et al. Pulmonary atresia/critical stenosis with intact ventricular septum: prediction of outcome in the second trimester of pregnancy[J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(4): 372-379.
- [11] 孙路明, 李奋, 吴琳, 等. 胎儿肺动脉瓣球囊成形术成功一例[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(2):123-124.
- [12] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组新生儿心脏病协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 胎儿结构性心脏病介入治疗专家指导意见(2019 年制定)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019(6):458-460, 469.

(收稿日期:2023-03-15)

编辑:刘邓浩